

**New 4-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1,4-diaza-bicyclo(3.2.2)nonane derivatives, are nicotineric receptor ligands useful for treating central nervous system diseases such as Alzheimer's disease or schizophrenia**

**Publication number:** FR2832713 (A1)

**Publication date:** 2003-05-30

**Inventor(s):** GALLI FREDERIC; LECLERC ODILE; LOCHEAD ALISTAIR

**Applicant(s):** SANOFI SYNTHELABO [FR]

**Classification:**

- international: **A61K31/551; A61P25/00; A61P25/14; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/20; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/28; A61P25/30; C07D471/08; A61K31/551; A61P25/00; C07D471/00; (IPC1-7): C07D471/08; A61K31/551; A61P25/14; A61P25/18; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/28; A61P25/30; C07D221/00; C07D243/00; C07D471/08**

- European: C07D471/08

**Application number:** FR20010015154 20011123

**Priority number(s):** FR20010015154 20011123

**Also published as:**

FR2832713 (B1)  
WO03044020 (A1)  
US2005020599 (A1)  
US6998399 (B2)  
JP2005509679 (T)

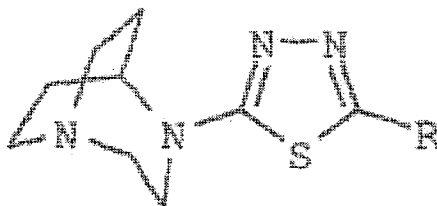
more >>

**Cited documents:**

US5478939 (A)  
EP0307140 (A1)  
WO0034279 (A1)

**Abstract of FR 2832713 (A1)**

The invention concerns a compound of general formula (I), wherein R represents a phenyl group substituted by one or several halogen atoms, by one or several C<sb>1</sb>-C<sb>6</sb>, C<sb>1</sb>-C<sb>6</sb> alkoxy, nitro, amino, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, or methylenedioxy groups, or a pyridinyl group, or a thienyl group optionally substituted by a halogen atom, or a pyrazinyl group. The invention also concerns compounds, nicotinic receptor ligands, useful for treating or preventing disorders related to nicotinic receptor dysfunction, in particular in the central nervous system.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①① N° de publication :

**2 832 713**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national :

**01 15154**

⑤① Int Cl<sup>7</sup> : C 07 D 471/08, A 61 K 31/551, A 61 P 25/30, 25/28,  
25/18, 25/14, 25/22, 25/24 // (C 07 D 471/08, 221:00, 243:00)

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

②② Date de dépôt : 23.11.01.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 30.05.03 Bulletin 03/22.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *SANOFI-SYNTHELABO Société ano-  
nyme — FR.*

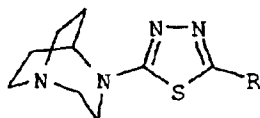
⑦② Inventeur(s) : GALLI FREDERIC, LECLERC ODILE  
et LOCHHEAD ALISTAIR.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ DERIVES DE 4-(1,3,4-THIADIAZOL-2-YL)-1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2] NONANE, LEUR PREPARATION ET  
LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

⑤⑦ Composé répondant à formule générale (I)



dans laquelle R représente un groupe phényle substitué  
par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs  
groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxy, nitro, amino, trifluo-  
rométhoxy, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, ou méthylène-  
dioxy, ou un groupe pyridinyle, ou un groupe thiényl  
éventuellement substitué par un atome d'halogène, ou un  
groupe pyrazinyle.

Application en thérapeutique.

FR 2 832 713 - A1



l'exemple correspond à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "\_" ne sert que pour la coupure en fin de  
5 ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple (Composé N°1).

Bromhydrate de 4-[(5-phényl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1,4-  
10 diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

Dans un ballon de 25 ml on introduit successivement 0,5 g (4 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 1 g (4 mmoles) de 2-bromo-5-phényl-1,3,4-thiadiazole et 0,6 ml (4,4  
15 mmoles) de triéthylamine en solution dans 15 ml de tétrahydrofurane sec, et on chauffe le mélange au reflux pendant 20 h.

On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice  
20 en éluant avec un mélange 93/7/0,7 de chloroforme, méthanol et ammoniaque.

On obtient 0,25 g de produit dont on fait le dibromhydrate par addition d'une solution d'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique. On collecte les cristaux obtenus par  
25 filtration.

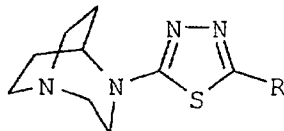
On obtient 0,21 g de dibromhydrate.

Point de fusion : 297-300°C.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et  
30 les propriétés physiques de quelques composés de l'invention.

Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base et "HBr" désigne un bromhydrate. Les rapports molaires acide:base sont indiqués en regard.

Tableau



(I)

| N° | R  | Sel     | F (°C)  |
|----|--|---------|---------|
| 1  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  | HBr 2:1 | 297-300 |
| 2  | 3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                     | HBr 2:1 | 312-313 |
| 3  | 2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                    | HBr 2:1 | 265-267 |
| 4  | 3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                     | HBr 3:1 | 254     |
| 5  | 5-Br-thien-2-yl  | HBr 2:1 | 238-240 |
| 6  | pyrazin-2-yl   | HBr 3:1 | 285-288 |
| 7  | 4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                     | HBr 2:1 | 274-275 |
| 8  | pyridin-4-yl   | HBr 3:1 | 348-350 |
| 9  | 3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                     | -       | 174-175 |
| 10 | 3-NH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                     | -       | 181-182 |
| 11 | 3-OCF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | HBr 2:1 | 248-250 |
| 12 | 3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>   | -       | 129-131 |
| 13 | 3,4-(OCH <sub>2</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>               | -       | 162-164 |
| 14 | 3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                   | HBr 2:1 | 295-300 |
| 15 | 2-NO <sub>2</sub> , 4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> | HBr 2:1 | 211-215 |
| 16 | 3-thiényl  | -       | 140-143 |
| 17 | 2,6-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                    | HBr 2:1 | 276-279 |
| 18 | 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>    | -       | 159-161 |

Les composés de l'invention ont été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous unité  $\alpha_7$ , selon les méthodes décrites par Mark et Collins dans *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1982, **22**, 564 et par Marks et coll. dans *Mol. Pharmacol.* 1986, **30**, 427.

On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4°C, puis on le centrifuge à 1000 G pendant 10 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant à 8000 G pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 G pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 G pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 G pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.

20

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150  $\mu$ l de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50  $\mu$ l de [ $^3$ H] $\alpha$ -bungarotoxine à 1 nM dans un volume final de 250  $\mu$ l de tampon HEPES 20 mM. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 heures avec de la polyéthylèneimine à 0,05%. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de  $\alpha$ -bungarotoxine à 1  $\mu$ M finale ; la liaison non spécifique représente environ 60% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [ $^3$ H] $\alpha$ -bungarotoxine, puis on calcule la  $CI_{50}$ , concentration de composé qui inhibe 50% de

la liaison spécifique.

Les  $CI_{50}$  des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,001 et 0,5  $\mu M$ .

- 5 Les résultats qui précèdent montrent que les composés de l'invention sont des ligands pour les sous unités  $\alpha_7$  du récepteur nicotinique.

Les résultats des essais suggèrent l'utilisation des  
10 composés dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central.

Ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus  
15 spécifiquement mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome),  
au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences  
20 vasculaires (multi-infarct dementia, MDI).

Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le  
25 syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.

Les composés de l'invention peuvent également constituer un traitement curatif ou symptomatique des pathologies neurodégénératives aiguës telles que les accidents  
30 vasculaires cérébraux et les épisodes hypoxiques cérébraux, ainsi que des pathologies neurodégénératives chroniques telles que la maladie d'Alzheimer. Ils peuvent encore être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques de panique,  
35 comportements compulsifs et obsessionnels.

Ils peuvent prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac, à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis, benzodiazépines.

C'est pourquoi la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, à l'état de base ou de sel ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, et en mélange, le cas échéant, avec des excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent ainsi être destinées à l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale, intraoculaire.

Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des poudres, des solutions ou suspensions orales ou injectables, des timbres transdermiques ("patch"), des suppositoires. Pour l'administration topique on peut envisager des pommades, lotions et collyres. Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

Pour préparer des comprimés on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants, comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon, et des adjuvants de formulation comme des liants, (polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, etc), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribehénate de glycerol, le stéaryl fumarate de sodium. Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent aussi être ajoutés.

Les techniques de réalisation peuvent être la compression directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la

fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés, par exemple par du saccharose, ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées. Il peuvent être conçus pour permettre  
5 une libération rapide, retardée ou prolongée du principe actif grâce à des matrices polymères ou à des polymères spécifiques utilisés dans l'enrobage.

Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec  
10 des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange, granulation sèche ou humide, ou fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

Les gélules peuvent être dures ou molles, pelliculées ou non, de manière à avoir une activité rapide, prolongée ou  
15 retardée (par exemple pour une forme entérique).

Une composition sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir le principe actif conjointement à un édulcorant, de préférence  
20 acalorique, du méthylparaben ou du propylparaben comme antiseptique, un agent de sapidité et un colorant.

Les poudres et granules dispersibles dans de l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de  
25 dispersion ou des agents mouillants, ou des agents dispersants comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants et des agents correcteurs de goût.

Pour l'administration rectale, on recourt à des  
30 suppositoires préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des  
35 suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles injectables contenant des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.



Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec une matrice polymère ou avec une cyclodextrine (timbres transdermiques, formes à libération  
5 prolongée).

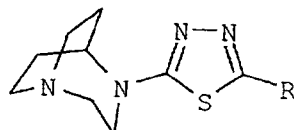
Les compositions topiques selon l'invention comprennent un milieu compatible avec la peau. Elles peuvent se présenter notamment sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou  
10 hydroalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau ayant l'aspect d'une crème ou d'un gel, de microémulsions, d'aérosols, ou encore sous forme de dispersions vésiculaires contenant des lipides ioniques et/ou non ioniques. Ces formes galéniques sont préparées  
15 selon les méthodes usuelles des domaines considérés.

Enfin, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent contenir, à côté d'un composé de formule générale (I), d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans  
20 le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

## Revendications

1. Composé répondant à formule générale (I)

5



(I)

10 dans laquelle R représente un groupe phényle substitué par  
un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs  
groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, nitro, amino,  
trifluorométhoxy, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, ou  
méthylènedioxy, ou un groupe pyridinyle, ou un groupe  
15 thiényle éventuellement substitué par un atome d'halogène,  
ou un groupe pyrazinyle,  
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

2. Médicament, caractérisé en ce qu'il consiste en un  
20 composé selon la revendication 1.

3. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle  
contient un composé selon la revendication 1 et un  
excipient.



2832713

# **RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FA 611205  
FR 0115154

| DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS  |   | Revendication(s)<br>concernée(s) | Classement attribué<br>à l'invention par l'INPI  |
|--|---|----------------------------------|--|
| Catégorie  | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes                                    |                                  |  |
| A  | US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL)<br>26 décembre 1995 (1995-12-26)<br>* abrégé; revendication 1 *               | 1,2                              | C07D471/08<br>A61K31/551<br>A61P25/30<br>A61P25/28<br>A61P25/18<br>A61P25/14<br>A61P25/22<br>A61P25/24 |
| A  | EP 0 307 140 A (MERCK SHARP & DOHME)<br>15 mars 1989 (1989-03-15)<br>* revendications 1,9 *                           | 1,2                              |  |
| A  | WO 00 34279 A (SANOFI SYNTHELABO )<br>15 juin 2000 (2000-06-15)<br>* page 16, ligne 4 - ligne 8;<br>revendication 1 * | 1,2                              |  |
|  |   |                                  | <b>DOMAINES TECHNIQUES<br/>RECHERCHÉS (Int.Cl.7)</b><br><br>C07D<br>A61K<br>A61P                       |
| Date d'achèvement de la recherche  |   | Examineur                        |  |
| 26 juillet 2002  |   | Alfaro Faus, I                   |  |
| <b>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</b><br>X : particulièrement pertinent à lui seul<br>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br>A : arrière-plan technologique<br>O : divulgation non-écrite<br>P : document intercalaire<br>T : théorie ou principe à la base de l'invention<br>E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.<br>D : cité dans la demande<br>L : cité pour d'autres raisons<br>& : membre de la même famille, document correspondant |   |                                  |  |

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

2832713

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0115154 FA 611205**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.  
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 26-07-2002.  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |   | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
| US 5478939                                      | A | 26-12-1995             | AUCUN                                   |                        |
| EP 0307140                                      | A | 15-03-1989             | AT 102203 T                             | 15-03-1994             |
|   |   |                        | AU 2206688 A                            | 16-03-1989             |
|   |   |                        | CA 1338473 A1                           | 23-07-1996             |
|   |   |                        | DE 3888056 D1                           | 07-04-1994             |
|   |   |                        | DE 3888056 T2                           | 28-07-1994             |
|   |   |                        | DK 503388 A                             | 27-04-1989             |
|   |   |                        | EP 0307140 A1                           | 15-03-1989             |
|   |   |                        | ES 2061665 T3                           | 16-12-1994             |
|   |   |                        | JP 1156979 A                            | 20-06-1989             |
|   |   |                        | NZ 226000 A                             | 25-06-1991             |
|   |   |                        | PT 88423 A ,B                           | 31-07-1989             |
|   |   |                        | ZA 8806579 A                            | 26-07-1989             |
| WO 0034279                                      | A | 15-06-2000             | FR 2786770 A1                           | 09-06-2000             |
|   |   |                        | AU 1393000 A                            | 26-06-2000             |
|   |   |                        | EP 1135389 A1                           | 26-09-2001             |
|   |   |                        | WO 0034279 A1                           | 15-06-2000             |
|   |   |                        | US 6407095 B1                           | 18-06-2002             |

EPO FORM P0485

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82